

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11) EP 0 849 173 A1

(12) EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
24.06.1998 Patentblatt 1998/26

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: B65B 3/00, B65B 55/02

(21) Anmeldenummer: 97121293.1

(22) Anmeldetag: 04.12.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
AL LT LV MK RO SI

• CARL-ZEISS-STIFTUNG  
trading as Schott Glaswerke  
55122 Mainz (DE)  
Benannte Vertragsstaaten:  
GB

(30) Priorität: 18.12.1996 DE 19652708

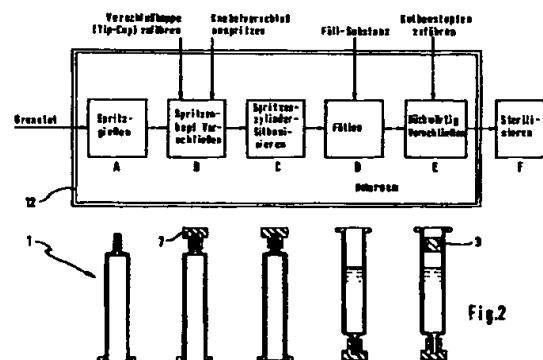
(71) Anmelder:  
• Schott Glas  
55122 Mainz (DE)  
Benannte Vertragsstaaten:  
CH DE FR IT LI SE

(72) Erfinder:  
• Reinhard, Michael, Dr.  
55270 Ober-Olm (DE)  
• Bouffleur, Ralf  
55543 Bad Kreuznach (DE)  
• Spallek, Michael, Dr.  
55218 Ingelheim (DE)

(74) Vertreter: Fuchs Mehler Weiss  
Patentanwälte  
Abraham-Lincoln-Strasse 7  
65189 Wiesbaden (DE)

(54) Verfahren zum Herstellen eines befüllten Kunststoff-Spritzenkorpus für medizinische Zwecke

(57) Der befüllte Kunststoff-Spritzenkorpus, insbesondere der Spritzenkörper einer Kunststoff-Fertigspritze wird üblicherweise dergestalt gefertigt, daß er ungefüllt in einem Kunststoffe zu Pharmaverpackungen verarbeitenden Betrieb hergestellt wird, dieser so hergestellte Spritzenkorpus dann, gegebenenfalls nach seiner Sterilisation in einem weiteren Betrieb, zum Versand an einen pharmazeutischen Betrieb gelangt, wo er applizierbereit gefüllt und dicht verschlossen wird. Zur Vermeidung der durch die betrieblichen Schnittstellen bedingten Nachteile sieht die Erfindung ein Verfahren zum Herstellen des befüllten Spritzenkorpus innerhalb einer einzigen durchgängigen Fertigungslinie in einer abgeschlossenen Umgebung mit kontrollierten Bedingungen vor, indem innerhalb dieser Linie der Spritzenkorpus durch Spritzgießen hergestellt, danach sofort befüllt und verschlossen wird. Durch dieses neuartige "Injection-mold-fill-seal"-Verfahren läßt sich ein Kunststoff-Spritzenkörper als Massenprodukt auf besonders einfache und damit kostengünstige Weise in einem Zuge applizierbereit herstellen.



schmelze und beim Herausziehen dieses Kernes zu einem Reibungsvorgang auf der kompletten Innenfläche, der wiederum Abriebartikel etc. erzeugt kommt, was wiederum die in der vorgenannten EP-Schrift beschriebenen aufwendigen Wasch- und Depyrogenierungsprozesse notwendig macht.

Es ist auch in der Verpackungstechnik bekannt, unter kontrollierten Umgebungsbedingungen in einer einzigen, geschlossenen, d.h. durchgängig automatisierten Fertigungslinie sowohl den Verpackungskörper herzustellen als auch diesen zu befüllen und applizierbereit zu verschließen.

Ein derartiges Verfahren, das unter dem schlagwortartigen Begriff "blow-fill-seal" bekanntgeworden ist, wird beispielsweise in den US-Patentschriften 4 671 763, 3 919 374 und 4 995 511 beschrieben. Bei diesem Verfahren wird aufgeschmolzenes Kunststoff-Granulat durch Extrusionsblasen in eine Form eingblasen und so der Pharmaverpackungskörper hergestellt, der, noch in der Form befindlich, befüllt und anschließend dicht verschlossen wird.

Mit diesem Blas-Verfahren können jedoch nur weiche Kunststoff-Materialien, wie z.B. Polypropylen und Polyethylen, bei niedrigen Temperaturen verarbeitet werden. Es können dabei nur Behälter gefertigt werden, deren Innenmaße relativ grosse Toleranzen aufweisen dürfen, da ein das Innenmaß mit engen Toleranzen vorgegebbarer Kern beim Blasverfahren nicht anwendbar ist. So werden typischerweise mit dem bekannten Blasverfahren flaschenähnliche Behälter hergestellt, die sofort nach der Ausformung, d.h. in noch heißem Zustand, befüllt und verschlossen werden. Die Toleranzen der Innenmaße solcher Behälter sind recht groß, jedoch für die Funktionstüchtigkeit des Behälters nicht entscheidend.

Mit dem bekannten Blas-Verfahren sind auch keine starrwandigen pharmazeutischen Primärpackmittel, wie befüllte Kunststoff-Spritzen oder Fläschchen, herstellbar, weil diese Art der Pharmaverpackung ein formfestes Kunststoffmaterial und geringe Toleranzen des inneren Behälterdurchmessers benötigt, um eine ausreichende Abdichtung während der typischerweise mehrjährigen Lagerzeit der befüllten Spritzen bzw. Fläschchen zu gewährleisten.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, das eingangs bezeichnete Verfahren zur Herstellung eines befüllten Kunststoff-Spritzenkorpus so zu führen, daß es auf einfache Weise unter Minimierung von Logistikkosten sowie unter Verbesserung der Silikonisierung des Kunststoff-Spritzenkorpus durchführbar ist.

Die Lösung dieser Aufgabe gelingt erfindungsgemäß mit den innerhalb einer einzigen, durchgängigen Fertigungslinie in einer kontrollierten Umgebung ausgeführten Verfahrensschritten:

- Fertigen des Kunststoff-Spritzenkorpus durch Spritzgießen in einer entsprechenden formgebenden Höhlung des Spritzwerkzeuges mit Vorgabe

des Innenmaßes durch einen Kern,

- Verschließen des einen Endes des Kunststoff-Spritzenzylinders,
- Silikonisieren der vom Spritzgießen noch warmen und aktiven Oberfläche der Innenwandung des Kunststoff-Spritzenzylinders, alternativ auch vor dem Verschließen seines einen Endes,
- Befüllen des Kunststoff-Spritzenkorpus mit dem Spritzeninhalt über das andere, offene Ende des Kunststoff-Spritzenzylinders`
- Verschließen des anderen Endes des Spritzenzylinders.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren mit "Spritzgießen-Füllen- und Verschließen" in einer durchgängigen Fertigungslinie, in Analogie zu dem vorne beschriebenen "blow-fill-seal"-Verfahren kurz auch als "injection mold-fill-seal"-Verfahren bezeichnet, läßt sich der eingangs bezeichnete befüllte Kunststoff-Spritzenkorpus, der ja ein Massenprodukt darstellt, auf besonders einfache Weise unter Minimierung von Logistikkosten und damit kostengünstig, in einem Zuge, d.h. direkt, applizierbereit herstellen.

Besonders vorteilhaft ist es auch bei der direkten Befüllung des Spritzenkorpus, daß die notwendigerweise aufzutragende Gleitmittelschicht (typischerweise Silikonöl) direkt auf die vom Spritzgußvorgang noch warme und aktive Oberfläche aufgebracht werden kann. Dies führt zu einer verbesserten Oberflächenhaftung des Gleitmittels und somit zur deutlich geringeren Abgabe von Gleitmittel oder Gleitmittelbestandteilen an die Lösung während der Lagerung.

Diese Maßnahme ist nur bei einer In-line-Fertigung möglich, da bei einer Befüllung "außer Haus" sich der Spritzenkorpus statisch aufladen und sich Staub an der silikonisierten Oberfläche niederschlagen würde, der beim Pharmazeuten praktisch nicht mehr zu beseitigen wäre.

Bei der erfindungsgemäßen In-line-Fertigung kann man auch die Partikel maßgebend reduzieren durch Ausblasen des Innenraumes des Spritzenkorpus mit ionisierter, partikelfreier Luft, die auch eine Entladung der Kunststoff-Innenwandung bewirkt. Diese Entladung hält jedoch nur eine bestimmte Zeitdauer vor, ausreichend im Rahmen der In-line-Fertigung, nicht ausreichend bei einer Befüllung "außer Haus".

Hinsichtlich des Herstellens eines Kunststoff-Spritzenkorpus für eine befüllte Einmalspritze (Fertigspritze), bestehend aus einem Kunststoff-Spritzenkörper mit einem Kunststoff-Spritzenzylinder, an dessen rückwärtigem Ende eine Fingerauflage angebracht ist, sowie an dessen austrittsseitigem Kopfe ein Kunststoff-Spritzenkopf mit einem Adapterkorpus oder einer verriegelbaren Kegelverbindung zur Aufnahme des Gegenstückes des Applizierelementes angeformt ist, gelingt die Lösung der Aufgabe nach einer Weitergestaltung der Erfindung mit den innerhalb der einzigen, durchgängigen Fertigungslinie in einer

kontrollierten Umgebung ausgeführten Verfahrensschritten:

- Fertigen des Kunststoff-Spritzenkörpers durch Spritzgießen in einer entsprechenden formgebenden Höhlung des Spritzgießwerkzeuges mit Vorgabe des Innenmaßes durch einen Kern,
- Anbringen des Verschlusses an dem Spritzenkopf des Kunststoff-Spritzenkörpers,
- Silikonisieren der vom Spritzgießen noch warmen und aktiven Oberfläche der Innenwandung des Kunststoff-Spritzenzylinders, alternativ auch vor dem Anbringen des Verschlusses,
- Befüllen des Kunststoff-Spritzenkörpers mit dem Spritzeninhalt über das rückwärtige offene Ende des Kunststoff-Spritzenzylinders und
- Verschließen des rückwärtigen offenen Endes des Kunststoff-Spritzenzylinders mit dem Kolbenstopfen.

Mit Hilfe dieses Verfahrens lassen sich somit befüllte Einmalspritzen, die Fertigspritzen, auf besonders einfache und damit kostengünstige Weise herstellen.

In entsprechender Weise laufen die Verfahrensschritte gemäß einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung bei der Herstellung der eingangs bezeichneten Spritzenampullen ab.

Hinsichtlich des Herstellens eines Kunststoff-Spritzenkorpus für eine befüllte Karpule, bestehend aus einem Kunststoff-Karpulen-Zylinder als Spritzenzylinder, der rückwärtig mit einem Kolbenstopfen verschlossen ist, und der austrittsseitig ein angeformtes Halsteil mit flachem Mündungsrand und einem Randwulst aufweist, das mittels einer Aluminium-Bördelkappe mit eingelegter Dichtscheibe dicht verschlossen ist, gelingt die Lösung der Aufgabe nach einer weiteren Ausbildung der Erfindung mit den innerhalb der einzigen durchgängigen Fertigungslinie in einer kontrollierten Umgebung ausgeführten Verfahrensschritten:

- Fertigen des Kunststoff-Karpulen-Zylinders durch Spritzgießen in einer entsprechenden formgebenden Höhlung des Spritzgießwerkzeuges mit Vorgabe des Innenmaßes durch einen Kern,
- Verschließen des Halsteiles mit der von außen zugeführten Aluminium-Bördelkappe einschließlich Dichtscheibe,
- Silikonisieren der vom Spritzgießen noch warmen und aktiven Oberfläche der Innenwandung des Kunststoff-Karpulen-Zylinders, alternativ auch vor dem Aufbringen der Aluminium-Bördelkappe mit Dichtscheibe,
- Befüllen des Kunststoff-Karpulen-Zylinders mit dem Spritzeninhalt über das rückwärtige offene Ende des Kunststoff-Karpulen-Zylinders,
- Verschließen des rückwärtigen Endes mit dem Kolbenstopfen.

Mittels dieses erfindungsgemäßen Verfahrens lassen sich somit auch Karpulen besonders kostengünstig herstellen.

In besonderen Fällen kann es günstig sein, den Kunststoff-Spritzenkorpus nicht über das rückwärtige Ende zu befüllen sondern kopfseitig. Das Verfahren wird nach einer weiteren Ausgestaltung dann so durchgeführt, daß zunächst das rückwärtige Ende des Kunststoff-Spritzen- bzw. Karpulen-Zylinders verschlossen, danach dieser Zylinder über das austrittsseitige Kopfeinde gefüllt und anschließend dieses Kopfeinde verschlossen wird.

Auch zum Sterilisieren des befüllten Kunststoff-Spritzenkorpus sind verschiedene Möglichkeiten denkbar. Je nach verfüllter Lösung erfolgt das Sterilisieren entweder durch Autoklavierung oder durch eine geeignete energiereiche Strahlung, z.B. Gammastrahlen, Mikrowellen, Betastrahlen, Lichtblitze. Diese Sterilisationsschritte können prinzipiell entfallen, wenn die Verfahrensschritte, einschließlich des Verschließens des befüllten Spritzenkorpus, unter aseptischen Umgebungsbedingungen erfolgen. Nach dem Befüllen und Verschließen und ggf. der gesonderten Sterilisation des Spritzenkorpus erfolgt seine Etikettierung und weitere Kontektionierung.

Das Anbringen des Verschlusses an dem Spritzenkopf des Spritzenkörpers im Falle der Kunststoff-Fertigspritze und der Spritzenampulle kann auf unterschiedliche Weise erfolgen. Hierbei stehen dem Fachmann eine Reihe von Möglichkeiten zur Verfügung. Für die Auswahl sind auch Kundenwünsche bzw. Verbrauchergewohnheiten entscheidungserheblich.

Im einfachsten Fall wird in üblicher Weise eine Verschlusskappe aus gummiartigem Material, ein sog. Tip-Cap, als Verschlusselement verwendet. Das Tip-Cap kann dabei als separates Teil zugeführt werden, es kann aber auch innerhalb des geschlossenen kontrollierten Volumens im Wege des Spritzgießens unmittelbar aufgespritzt werden.

Alternativ kann ein Knebelverschluß aus weichem Kunststoff mit einer Sollabrißstelle angespritzt werden.

Ein besonders günstiges Anbringen des Verschlusses ist erzielbar durch Anformen eines Knebelverschlusses in Form eines Verschlusnnippels aus hartem Kunststoffmaterial mit Sollbruchstelle im Wege des Spritzgießens, über den anschließend eine Schutzkappe aus einem weichelastischen Kunststoff angespritzt wird.

Es ist auch eine einfache Lösung denkbar, bei der der Austrittskanal des Spritzenkopfes direkt mittels eines Propfens, vorzugsweise aus Kunststoff, formschlüssig verschlossen wird.

Anhand von in den Zeichnungen dargestellten Ausführungsbeispielen wird die Erfindung näher erläutert. Dabei ergeben sich auch weitere Ausgestaltungen der Erfindung.

Es zeigen:

- Fig. 1 zwei Ausführungsbeispiele eines gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten befüllten Spritzenkorpus, nämlich ein Spritzenkörper einer Fertigspritze in Fig. 1a mit einem Luer-Konus und einer Spritzenampulle in Fig. 1b mit einer verriegelbaren Kegolverbindung,
- Fig. 2 eine schematische Darstellung der einzelnen Verfahrensschritte des erfindungsgemäßen Verfahrens für die Herstellung von Fertigspritzen nach Fig. 1a,
- Fig. 3 zwei weitere Ausführungsformen für den Verschuß des Spritzenkopfes einer Fertigspritze bzw. einer Spritzenampulle,
- Fig. 4 eine Ausführungsform für die teilweise Unterbringung der Spritzgießmaschine in einer kontrollierten Umgebung,
- Fig. 5 ein weiteres Ausführungsbeispiel für den befüllten Spritzenkorpus in Form einer Karpule, und
- Fig. 6 eine schematische Darstellung der einzelnen Verfahrensschritte des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung der Karpule nach Fig. 5.

Die in Fig. 1 a dargestellte befüllte Kunststoff-Fertigspritze mit einer Konfiguration nach DIN ISO 11040-4 für Glas besitzt einen Spritzenkörper, der generell mit 1 bezeichnet ist. Dieser Spritzenkörper setzt sich zusammen aus einem Spritzenzylinder 2, der an einem Ende mit einem beweglichen Kolbenstopfen 3 verschlossen ist, an dem in bekannter Weise eine Kolbenstange (nicht dargestellt) beim Applizieren anbringbar ist.

An den Spritzenzylinder 2 in Fig. 1a ist ferner eine übliche Fingerauflage 4 angeformt, wobei die Ausführung auch so getroffen werden kann, daß diese Fingerauflage als gesondertes Teil nachträglich anbringbar ist. Hierzu kann eine (nicht dargestellte) Ringnut am rückwärtigen Ende des Spritzenzylinders angebracht werden, um die Befestigung der Fingerauflage zu vereinfachen. Es können auch formschlüssige Schnappverbindungen mit Hinterschneidungen, ggf. in Verbindung mit einem eingeschobenen Sicherungsring gemäß der DE 4434644 A1, Fig 1b und 1c, vorgesehen sein.

Diese Fingerauflage 4 ist bei dem befüllten Pharmaverpackungskörper nach Fig. 1b nicht vorgesehen, den man daher üblicherweise anstelle des Spritzenkörpers nach Fig. 1a als "Spritzenampulle" bezeichnet, der jedoch im übrigen eine Konfiguration wie der Spritzenkörper nach Fig. 1a hat, weswegen gleiche Teile mit gleichen Bezugszeichen versehen sind.

Das andere Ende des Spritzenzylinders 2 ist

jeweils mit einem angeformten Spritzenkopf 5 versehen, der bei dem Spritzenkörper nach Fig. 1a in einen sogenannten LUER-Konus 6, und bei der Spritzenampulle nach Fig 1b in eine verriegelbare Kegolverbindung 8 (LUER-LOCK), wie sie auch in Fig. 3b zu erkennen ist, übergeht. An diesem LUER-Konus 6 kann in bekannter Weise im Applizierfall eine Standardnadel mit einem angepaßten Aufsatz (nicht dargestellt) angebracht werden. Entsprechend kann die verriegelbare Kegolverbindung 8 in Fig. 1b mit dem zugehörigen, an einer Infusionsleitung oder dergleichen angebrachten Gegenstück verbunden werden. (Details hierzu sind in der ISO-Norm 594, Teile 1 und 2, beschrieben.)

Der Spritzenkopf 5 ist jeweils mittels eines Verschußbelementes 7 dicht verschlossen. Dargestellt ist in den Fig. 1a und 1b ein Verschußbelement in Form einer separaten, aus einem gummiartigen Material bestehenden, aufgesteckten Verschußkappe, dem Tip Cap. Alternativ kann auch ein sogenannter Knebelverschluß, der fertigungstechnisch günstig, weil direkt anspritzbar, vorgesehen sein. Es ist auch möglich, einen Verschuß gemäß den Figuren 3a und b vorzusehen, die später noch erläutert werden.

Die vergrößert dargestellte Fertigspritze nach Fig. 1a bzw. die Spritzenampulle nach Fig. 1b, hat im Ausführungsbeispiel vorzugsweise ein Volumen im Bereich 0,5-10 ml und kann mit für medizinische Zwecke geeigneten Lösungsmitteln zum Auflösen pulverförmiger Arzneimittel oder Diagnostika, z.B. Wasser zur Injektion, Kochsalzlösung, Wasser mit bakteriostatischen Zusätzen oder mit medizinisch wirksamen Substanzen gefüllt sein.

Der Spritzenkorpus ist aus einem Kunststoff hergestellt, der generell klar transparent, autoklavier- bzw. wasserdampfsterilisierbar oder sterilisierbar durch energiereiche Strahlung sein muß, und zumindest eine Barriere gegen Wasserdampfdiffusion bilden muß, damit der befüllte Spritzenkorpus langzeitlagerfähig ist, d.h. der Verlust an Wasser und die damit verbundene Konzentrationserhöhung akzeptabel ist. Vorzugsweise wird der Spritzenkorpus aus einem zyklischen Olefin-Copolymer (COC) hergestellt, weil dieser Werkstoff neben der notwendigen mechanischen Festigkeit einerseits eine exzellente Barriere gegen Wasserdampf bietet und gleichzeitig glasklar transparent ist. Es ist auch denkbar, den Spritzenkorpus mehrschichtig mit unterschiedlichen Kunststoffen aufzubauen bzw. gesonderte Sperrschichten einzubringen, so wie es in der DE 44 38 360 A1, auf deren Offenbarung hiermit Bezug genommen wird, beschrieben ist.

Anhand der Figur 2 soll nunmehr der Verfahrensablauf mit den Verfahrensschritten A-F bei der Herstellung des befüllten Spritzenkörpers einer Fertigspritze nach Figur 1a erläutert werden. Für die Herstellung der Spritzenampulle nach Fig. 1b sind die Verfahrensschritte entsprechend.

Die Verfahrensschritte A-E finden dabei im Ausführungsbeispiel in einem staubfreien, d.h. partikelarmen

Raum, einem sog. Reinraum statt, der durch die Doppellinie symbolisch umgrenzt ist. Ist der Reinraum zusätzlich keimarm, spricht man von einem Sterilraum. Es muß jedoch nicht zwingend ein konkreter Raum eines Gebäudes oder eine begehbare Kabine sein. Generell kommt es auf einen abgeschlossenen Bereich mit kontrollierten Umgebungsbedingungen, auf ein kontrolliertes Volumen an. Dieser Bereich kann auch ein sog. Isolator sein, d.h. eine engbegrenzte gekapselte Kammer mit einem kontrollierten kleinen Volumen.

In dem unteren Teil der Fig. 2 sind dabei die einzelnen Verfahrensschritte anhand der schematisch im jeweiligen Fertigungszustand dargestellten Spritze illustrativ gezeigt.

Die Verfahrensschritte A-F finden erfindungsgemäß in einer einzigen, durchgängigen Fertigungslinie statt, so daß externe Schnittstellen vermieden werden.

In der Stufe A - Spritzgießen - wird der Spritzenkörper 1 durch Spritzgießen in einer reinraumfähigen Spritzgießmaschine hergestellt. Dieser Maschine wird von außen in üblicher Weise die granulatformige Spritzgießmasse zugeführt. Dieses Spritzgießen, bei dem mittels einer Spritzeinheit die Spritzgießmasse plastifiziert und dosiert in eine formgebende Höhlung eines Spritzgießwerkzeuges eingespritzt wird, ist gängiger Stand der Technik und braucht daher nicht näher erläutert zu werden.

Alternativ zu der Ausbildung nach Fig. 2, bei der die gesamte Spritzgießmaschine sich innerhalb des kontrollierten Volumens befindet, kann die Anordnung gemäß Fig. 4 auch so getroffen werden, daß sich nur das formgebende Spritzgießwerkzeug 23 und das düsenartige Ende 9 der länglichen Spritzgießeinheit in dem kontrollierten Volumen befinden, wobei Dichtelemente 11 in der symbolisch angedeuteten Begrenzung 12 verhindern, daß die Bedingungen im kontrollierten Volumen negativen äußeren Einflüssen ausgesetzt werden. Die in der Spritzgießeinheit 10 herrschende Temperatur zum Plastifizieren der Spritzgießmasse sorgt dabei für die notwendige Keimfreiheit (Sterilität) bzw. Pyrogenfreiheit des geformten Spritzenkörpers.

In der Stufe B - Spritzenkopf Verschließen - wird der Verschluß 7 an dem Spritzenkopf des Spritzenkörpers angebracht. Im Ausführungsbeispiel ist das Aufstecken einer zugeführten ggf. sterilisierten Verschlußkappe (Tip Cap) vorgesehen. Alternativ ist auch das Anformen eines Knebelverschlusses mit Sollabrißstelle aus elastischem oder weichem Kunststoff-Material, beispielsweise Polyethylen, im Wege des Spritzgießens gezeigt. Das Spritzgießen des Knebelverschlusses kann dabei unter Zufuhr eines zweiten Kunststoffmaterials in derselben Spritzgußform erfolgen, in der der Spritzenkörper geformt wird (Stufe A).

Auch das Tip-Cap kann mit einem thermoplastischen Elastomeren direkt auf den Spritzenkopf aufgespritzt werden.

Eine weitere Möglichkeit des Verschließens, eine Ausführungsform mit Originalitätsverschluß, ist in der

Fig. 3a gezeigt. In dieser Figur 3a ist in einer gegenüber der Figur 1a vergrößerten Darstellung ausschnittsweise der LUER-Konus 6 gezeigt, der mittels eines Knebelverschlusses in Form eines angespritzten Verschlußnippels 24 aus hartem Kunststoff, z.B. einem COC, mit Sollbruchstelle 13, verschlossen ist. Zur Sicherung der Keimfreiheit des Luer-Konus und des Sollbruchstellen-Bereiches ist zusätzlich eine Abdeck- oder Schutzkappe 14 aus einem weichelastischen Kunststoff, vorzugsweise einem thermoplastischen Elastomer (TPE) angespritzt, die im Applizierfall zusammen mit dem abgebrochenen Verschlußnippel 12 abgedreht wird.

Eine weitere Verschlußmöglichkeit zeigt die Fig. 3b am Beispiel der verriegelbaren Kegelverbindung nach Fig. 1b im vergrößerten Maßstab. Der Verschluß erfolgt durch teilweises Füllen des Austrittskanals 15 des Spritzenkopfes mit einem weichelastischen Kunststoff 16. Über eine Ringnut 15a im Kanal wird dabei eine formschlüssige Verbindung hergestellt. Dieses Verschließen kann entweder durch Spritzgießen eines Elastomers (TPE) erfolgen, oder durch Einsetzen eines vorgefertigten Teiles. Bei der Anwendung wird dieses Verschlußteil 16 nicht entfernt, sondern vielmehr durch eine entsprechende Kanüle mit doppelseitigem Schliff durchstochen.

Ein derartiger Verschluß 16 kann auch im Falle des Spritzenkörpers nach der Fig. 1a vorgesehen sein.

In der Stufe C - Spritzenzylinder Silikonisieren - wird die Innenwandung des Spritzenzylinders mit üblichen Methoden silikonisiert. Der Verfahrensschritt der Stufe C kann auch vor dem der Stufe B durchgeführt werden.

In der Stufe D - Füllen - wird der Spritzenkörper mit der jeweiligen Substanz befüllt, die von außen zugeführt wird.

In der Stufe E - Rückwärtig Verschließen - erfolgt das Verschließen des rückwärtigen offenen Endes des Spritzenzylinders mit dem Kolbenstopfen 3, der vorzugsweise als getrenntes steriles Teil von außen zugeführt wird, der aber auch alternativ durch Spritzgießen unmittelbar in den Spritzenzylinder erzeugbar ist.

In der Stufe F - Sterilisieren - wird die befüllte und komplett verschlossene Fertigspritze einem Sterilisationsvorgang unterworfen. Dies kann bei hitzebeständigem Füllgut auf einfache Weise durch Autoklavieren erfolgen. Bei nicht hitzebeständigem Füllgut erfolgt das Sterilisieren vorzugsweise durch eine energiereiche Strahlung, insbesondere eine Gamma-Strahlung. Auch eine Bestrahlung mit Mikrowellen ist denkbar.

Die Stufe F kann grundsätzlich entfallen, wenn die Verfahrensschritte A-E in einem Sterilraum, d.h. einem zusätzlich keimfreien Reinraum durchgeführt werden. Seine zusätzliche Anwendung erhöht die Sicherheit gegen Keime. Ist der kontrollierte Bereich dabei eine vorne erwähnte gekapselte Kammer, dann kann diese auf einfache Weise mit Heißdampf,  $H_2O_2$  oder anderen einschlägigen Medien sterilisiert werden.

In manchen Fällen kann es vorteilhaft sein, den

Spritzenkörper 1 durch die Öffnung im Spritzenkopf zu befüllen, nachdem zuvor das rückwärtige, offene Ende des Spritzenzylinders mit dem Kolbenstopfen verschlossen wurde. Anschließend wird dann der Spritzenkopf mit dem Verschluß 7 versehen. Die entsprechenden Verfahrensschritte der zugehörigen Stufen würden dann in der Reihenfolge E, D und B entsprechend ablaufen.

Das Verfahren nach Fig. 2 kann analog für Kunststoff-Spritzenzylinder angewendet werden, die als Karpule gemäß den eingangs zitierten Normen ausgebildet sind. Eine solche befüllte Karpule ist schematisch im vergrößerten Maßstab in der Fig. 5 dargestellt. Das zugehörige Herstellungsverfahren zeigt die Fig. 6.

Die Fig. 5 zeigt eine befüllte Kunststoff-Karpule bestehend aus einem Zylinder 17, der bodenseitig durch einen Kolbenstopfen 3 verschlossen ist. Austrittsseitig weist der Zylinder 17 ein angeformtes Halsteil 19 mit einem Randwulst 20 auf. Die Austrittsöffnung 21 mit einem flachen Mündungsrand ist mittels einer Aluminium-Bördelkappe 22 mit eingelegter Dichtscheibe 18 dicht verschlossen, die auf den Randwulst 20 aufgebördelt ist.

Das zugehörige Herstellungsverfahren zeigt die Fig. 6, die entsprechend der Fig. 2 aufgebaut ist.

In der Stufe A erfolgt das Spritzgießen des Kunststoffzylinders 17 mit Halsteil 19 und Randwulst 20. In der Stufe B erfolgt das Verschließen des Zylinders mit der von außen zugeführten, ggf. sterilisierten Aluminium-Bördelkappe 22 mit Dichtscheibe. Im Schritt C erfolgt das Silikonisieren der Innenwandung des Zylinders 17 der Karpule, an den sich im Schritt D das Befüllen anschließt. Im Schritt E wird der Zylinder mit dem Kolbenstopfen 3, der entweder von außen, ggf. sterilisiert, zugeführt oder die im Reinraum durch Spritzgießen erzeugt wird, verschlossen.

Die übrigen Maßnahmen sind wie im Fall der Fig. 2, einschließlich der dort beschriebenen Varianten (Schritt C ggf. vor Schritt B und Ablauf des Füllens und Verschließens ggf. in der Reihenfolge der Schritte E, D und B).

Durch Veränderung des Durchmesser/Längen-Verhältnisses des Spritzenzylinders 17 der Karpule lassen sich Füllvolumina von 1-50 ml und darüber erreichen. Typische Füllvolumina sind 1,5 und 3 ml.

Die befüllten Karpulen-Zylinder 17 können entweder in Spritzengestelle (z.B. zur Anwendung für die Lokalanästhesie in der Dentalmedizin) oder in sog. Pen-Systeme (z.B. zur Applikation von Insulin) eingesetzt werden.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen eines befüllten Kunststoff-Spritzenkorpus (1) für medizinische Zwecke, bestehend aus einem Kunststoff-Spritzenzylinder (2,17), an dessen einem, rückwärtigen Ende, dieses verschließend, ein Kolbenstopfen (3) eingeführt

ist, sowie an dessen anderem, austrittsseitigen Ende ein Kopf (5,6,8,19,20) angeformt ist, der zur Aufnahme eines Applizierelementes ausgebildet ist, und der im Lagerungszustand mittels eines Verschlußelementes (7; 12, 14, 16; 22) dicht verschlossen ist, mit den innerhalb einer einzigen durchgängigen Fertigungslinie in einer kontrollierten Umgebung (12) ausgeführten Verfahrensschritten:

- Fertigen des Kunststoff-Spritzenkorpus (1) durch Spritzgießen in einer entsprechenden formgebenden Höhlung des Spritzwerkzeuges mit Vorgabe des Innenmaßes durch einen Kern,
- Verschließen des einen Endes des Kunststoff-Spritzenzylinders (2,17),
- Silikonisieren der vom Spritzgießen noch warmen und aktiven Oberfläche der Innenwandung des Kunststoff-Spritzenzylinders, alternativ auch vor dem Verschließen seines einen Endes,
- Befüllen des Kunststoff-Spritzenkorpus (1) mit dem Spritzeninhalt über das andere, offene Ende des Kunststoff-Spritzenzylinders,
- Verschließen des anderen Endes des Kunststoff-Spritzenzylinders (2,17).

2. Verfahren nach Anspruch 1 zum Herstellen eines Kunststoff-Spritzenkorpus für eine befüllte Einmalspritze (Fertigspritze), bestehend aus einem Kunststoff-Spritzenkörper (1) mit einem Kunststoff-Spritzenzylinder (2), an dessen rückwärtigem Ende eine Fingerauflage (4) angebracht ist, sowie an dessen austrittsseitigem Kopfende ein Spritzenkopf (5) mit einem Adapterkonus (6) oder einer verriegelbaren Kegelverbindung (8) zur Aufnahme des Gegenstückes des Applizierelementes angeformt ist, mit den innerhalb der einzigen durchgängigen Fertigungslinie in einer kontrollierten Umgebung ausgeführten Verfahrensschritten:

- Fertigen des Kunststoff-Spritzenkörpers (1) durch Spritzgießen in einer entsprechenden formgebenden Höhlung des Spritzgießwerkzeuges mit Vorgabe des Innenmaßes durch einen Kern,
- Anbringen des Verschlusses (7, 12, 14; 16) an dem Spritzenkopf (5,6,8) des Spritzenkörpers (1),
- Silikonisieren der vom Spritzgießen noch warmen und aktiven Oberfläche der Innenwandung des Kunststoff-Spritzenzylinders (2), alternativ auch vor dem Anbringen des Verschlusses,
- Befüllen des Kunststoff-Spritzenkörpers (1) mit dem Spritzeninhalt über das rückwärtige offene Ende des Kunststoff-Spritzenzylinders (2) und

- Verschließen des rückwärtigen offenen Endes des Kunststoff-Spritzenzylinders (2) mit dem Kolbenstopfen (3).
3. Verfahren nach Anspruch 1 zum Herstellen eines Kunststoff-Spritzenkorpus (1) für einen befüllten Kunststoff-Spritzenzylinder (Spritzenampulle), bestehend aus einem Kunststoff-Spritzenzylinder (2) ohne Fingerauflage am rückwärtigen Ende, an dessen austrittsseitigem Kopfende ein Spritzenkopf (5) mit einem Adapterkonus (6) oder einer verriegelbaren Kegelverbindung (8) zur Aufnahme des Gegenstückes des Applizierelementes angeformt ist, mit den innerhalb der einzigen durchgängigen Fertigungslinie in einer kontrollierten Umgebung ausgeführten Verfahrensschritten:
- Fertigen des Kunststoff-Spritzenzylinders (2) durch Spritzgießen in einer entsprechenden formgebenden Höhlung des Spritzgießwerkzeuges mit Vorgabe des Innenmaßes durch einen Kern,
  - Anbringen des Verschlusses (7, 12, 14; 16) an dem Spritzenkopf (5,6,8) des Kunststoff-Spritzenzylinders (2),
  - Silikonisieren der vom Spritzgießen noch warmen und aktiven Oberfläche der Innenwandung des Kunststoff-Spritzenzylinders (2), alternativ auch vor dem Anbringen des Verschlusses,
  - Befüllen des Kunststoff-Spritzenzylinders (2) mit dem Spritzeninhalt über das rückwärtige offene Ende des Kunststoff-Spritzenzylinders (2) und
  - Verschließen des rückwärtigen offenen Endes des Kunststoff-Spritzenzylinders (2) mit dem Kolbenstopfen (3).
4. Verfahren zum Herstellen eines Kunststoff-Spritzenkorpus (1) für eine befüllte Karpule, bestehend aus einem Kunststoff-Karpulen-Zylinder (17) als Spritzenzylinder, der rückwärtig mit einem Kolbenstopfen (3) verschlossen ist, und der austrittsseitig ein angeformtes Halsteil (19) mit flachem Mündungsrand und einem Randwulst (20) aufweist, das mittels einer Aluminium-Bördelkappe (22) mit eingelegter Dichtscheibe (18) dicht verschlossen ist, mit den innerhalb der einzigen durchgängigen Fertigungslinie in einer kontrollierten Umgebung ausgeführten Verfahrensschritten:
- Fertigen des Kunststoff-Karpulen-Zylinders (17) durch Spritzgießen in einer entsprechenden formgebenden Höhlung des Spritzgießwerkzeuges mit Vorgabe des Innenmaßes durch einen Kern,
  - Verschließen des Halsteiles (19) mit der von außen zugeführten Aluminium-Bördelkappe (22) einschließlich Dichtscheibe (18),
  - Silikonisieren der vom Spritzgießen noch warmen und aktiven Oberfläche der Innenwandung des Kunststoff-Karpulen-Zylinders (17), alternativ auch vor dem Aufbringen der Aluminium-Bördelkappe mit Dichtscheibe,
  - Befüllen des Kunststoff-Karpulen-Zylinders (17) mit dem Spritzeninhalt über das rückwärtige offene Ende des Kunststoff-Karpulen-Zylinders (17),
  - Verschließen des rückwärtigen Endes mit dem Kolbenstopfen (3).
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 2-4, dadurch gekennzeichnet, daß zunächst das rückwärtige Ende des Kunststoff-Spritzen- bzw. Kunststoff-Karpulen-Zylinders (2,17) verschlossen, danach dieser Zylinder über das austrittsseitige Kopfende (5;19) gefüllt und anschließend dieses Kopfende verschlossen wird.
6. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Verfahrensschritte in einer als Sterilraum ausgebildeten kontrollierten Umgebung durchgeführt werden.
7. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der befüllte und verschlossene Kunststoff-Spritzenkorpus (1) sterilisiert wird.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Sterilisieren durch Autoklavieren erfolgt.
9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Sterilisieren durch energiereiche Strahlung, insbesondere Gamma-Strahlen, erfolgt.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, daß der steril befüllte und verschlossene Kunststoff-Spritzenkorpus (1) etikettiert wird und eine weitere Konfektionierung erfährt.
11. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3 oder einem der Ansprüche 4-10, dadurch gekennzeichnet, daß das Anbringen des austrittsseitigen Verschlusses durch Zufuhr und Aufsetzen oder durch Aufspritzen einer Verschußkappe aus weichelastischem Material (Tip-Cap) erfolgt.
12. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3 oder einem der Ansprüche 4-10, dadurch gekennzeichnet, daß das Anbringen des austrittsseitigen Verschlusses durch Anformen eines Knebelverschlusses (7) mit Sollabrißstelle aus elastischem oder weichem Kunststoff-Material im Wege des Spritzgießens erfolgt.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Spritzgießen des Knebelverschlusses (7) unter Zufuhr eines unterschiedlichen Kunststoff-Materials in derselben Spritzgußform erfolgt, in der der Kunststoff-Spritzenkorpus (1) 5 geformt wird.
14. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3 oder einem der Ansprüche 4-10, dadurch gekennzeichnet, daß das Anbringen des austrittsseitigen Verschlusses durch 10 Anformen eines Knebelverschlusses in Form eines Verschlußnippels (12) aus hartem Kunststoffmaterial mit Sollbruchstelle (13) im Wege des Spritzgießens erfolgt, über den anschließend eine Schutzkappe (14) aus einem weichelastischem 15 Kunststoff angespritzt wird.
15. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3 oder einem der Ansprüche 4-10, dadurch gekennzeichnet, daß das Anbringen des austrittsseitigen Verschlusses durch 20 direktes formschlüssiges Verschließen der Austrittsöffnung (15) mittels eines Pfropfens (16) erfolgt.
16. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 25 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Verschließen des rückwärtigen offenen Endes des Kunststoff-Spritzenzylinders (2) bzw. des Kunststoff-Karpul-Zylinders (17) unter Zufuhr des Kolbenstopfens (3) erfolgt. 30
17. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Verschließen des rückwärtigen offenen Endes des Kunststoff-Spritzenzylinders (2) bzw. des Kunststoff-Karpul-Zylinders (17) unter Spritzgießen des 35 Kolbenstopfens (3) unmittelbar in den Zylinder erfolgt.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-17, 40 dadurch gekennzeichnet, daß der Spritzeninhalt ein in der Pharmazie zum Auflösen pulverförmiger Arzneimittel oder Diagnostika übliches Lösungsmittel ist. 45
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Wasser für Injektionszwecke ist.
20. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel eine 0,3 %-ige 50 Natriumchloridlösung ist.
21. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Spritzeninhalt ein Lokalanästetikum für die Zahnmedizin ist. 55
22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-17,

dadurch gekennzeichnet, daß der Spritzeninhalt ein insulinhaltiges Präparat ist.



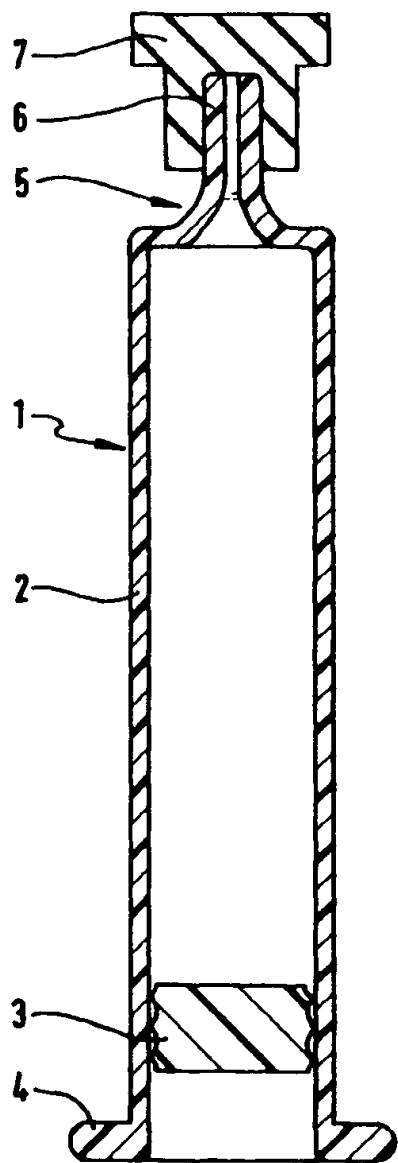


Fig. 1a

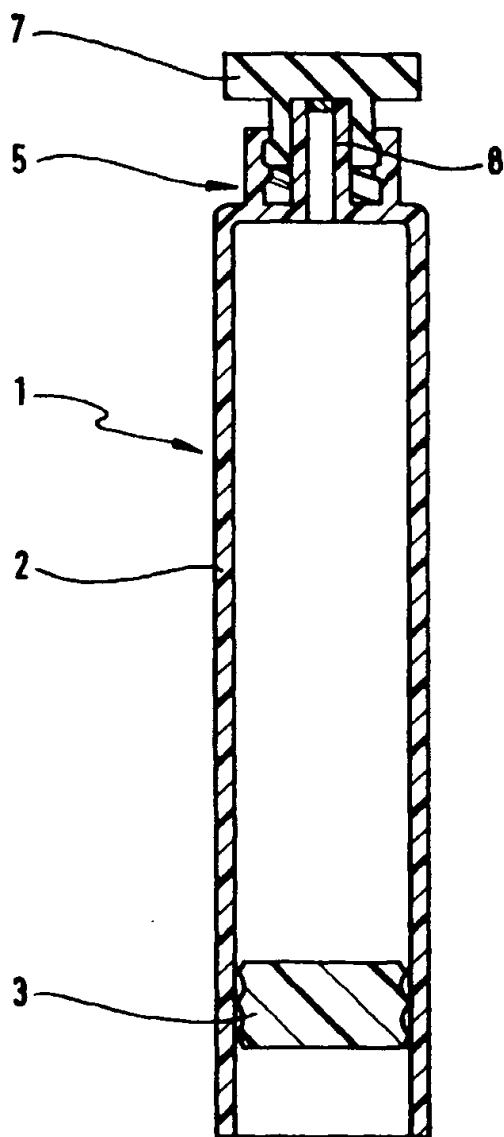


Fig. 1b

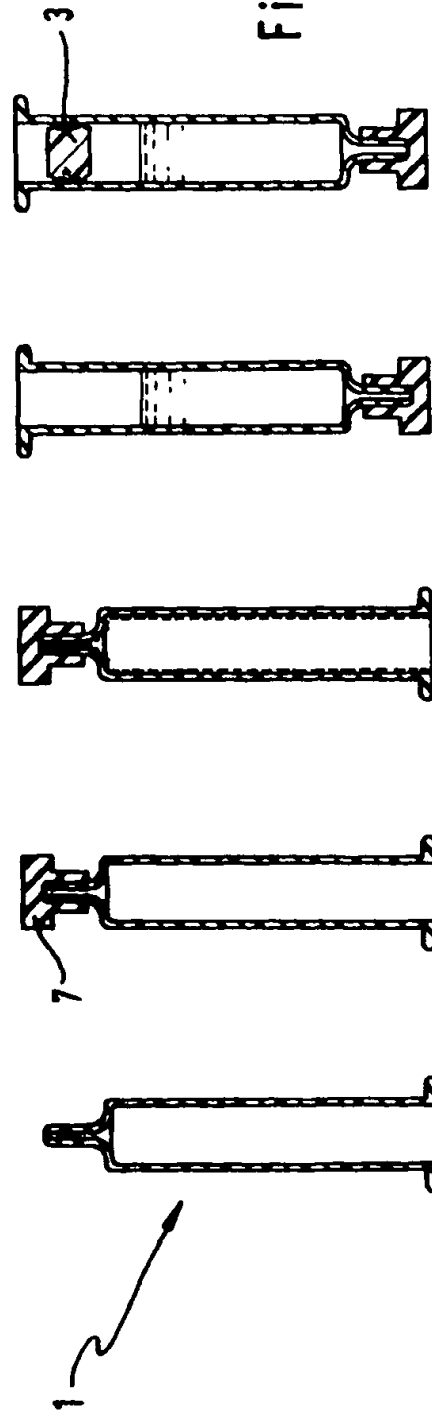
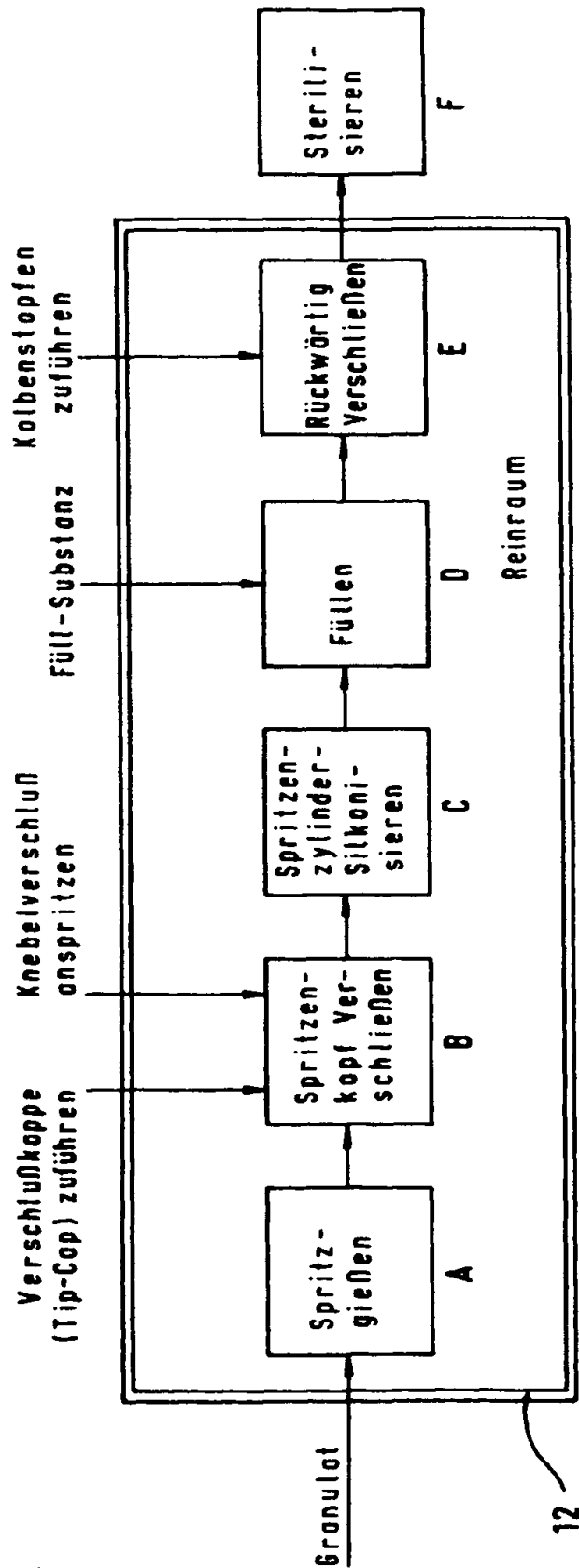


Fig.2

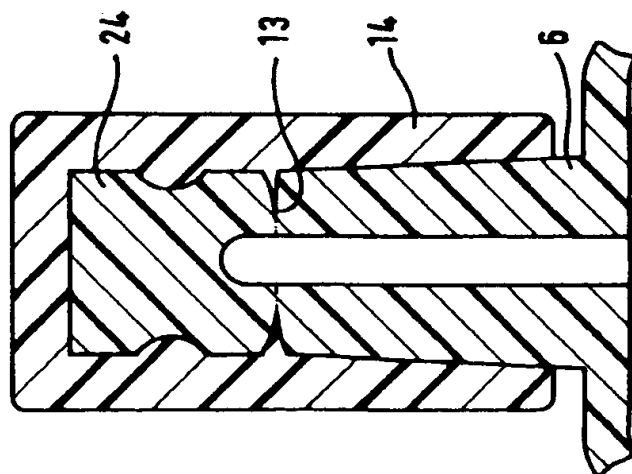


Fig. 3a

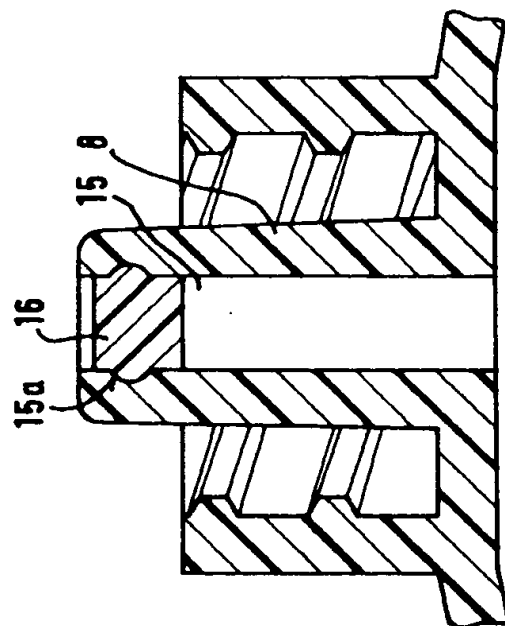


Fig. 3b

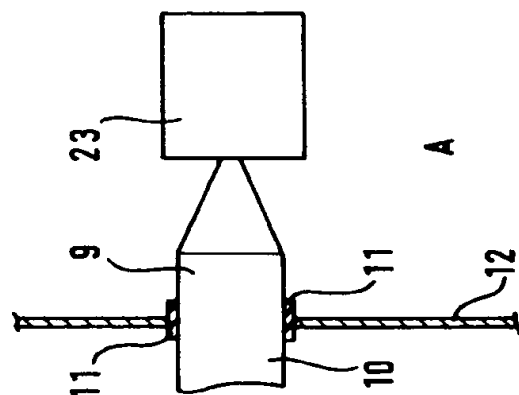


Fig. 4

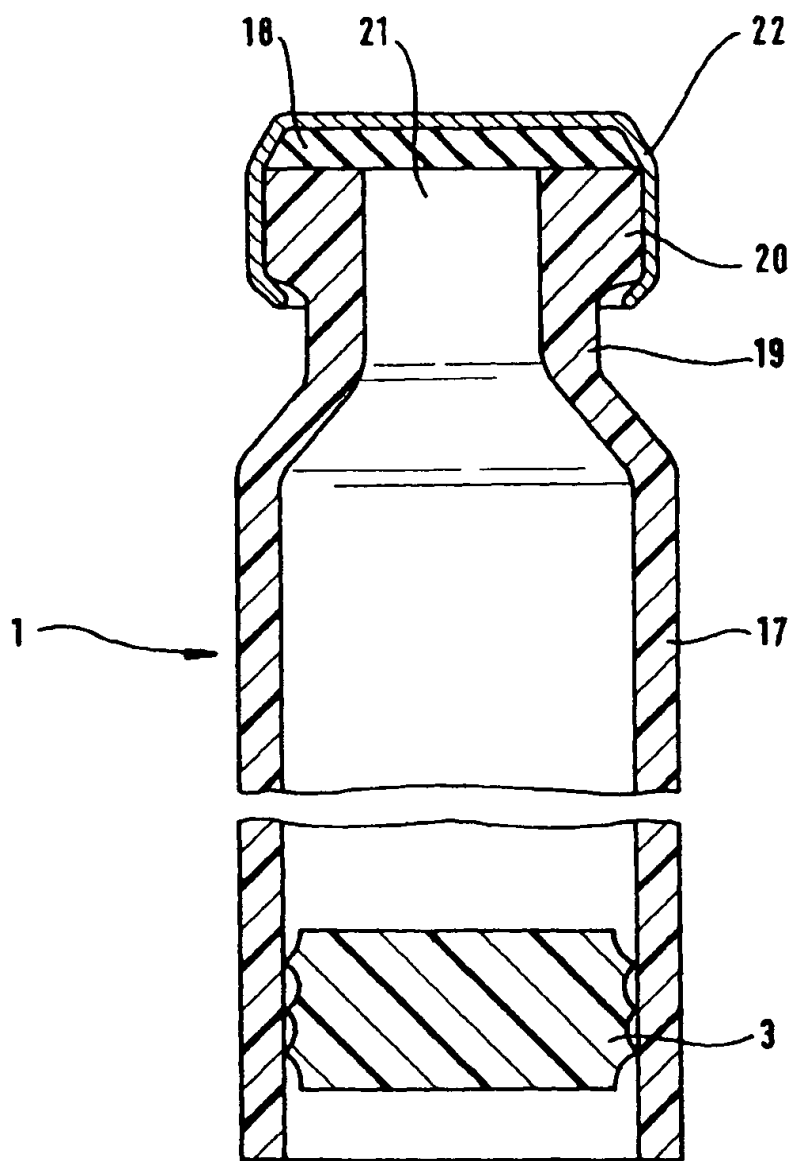


Fig. 5

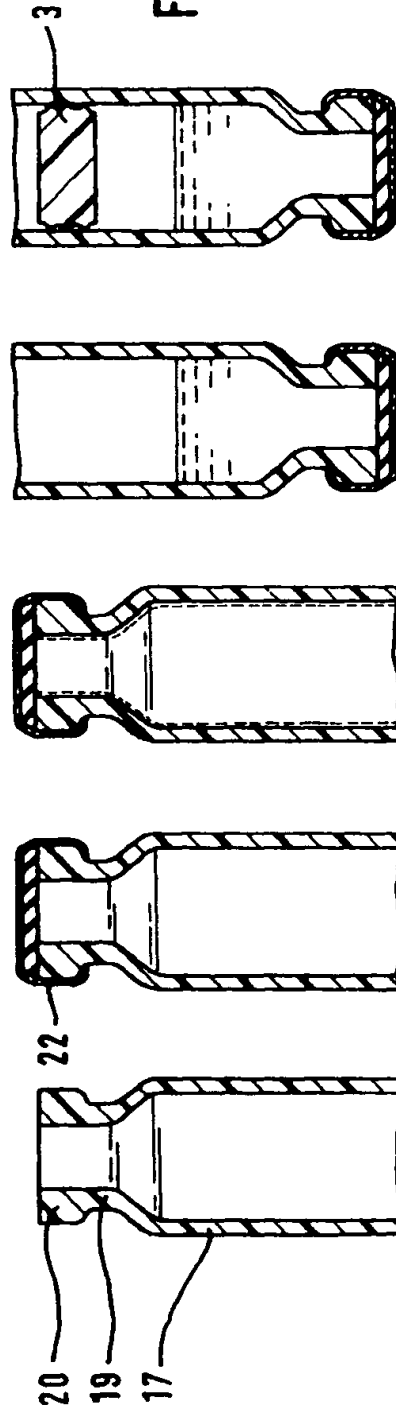
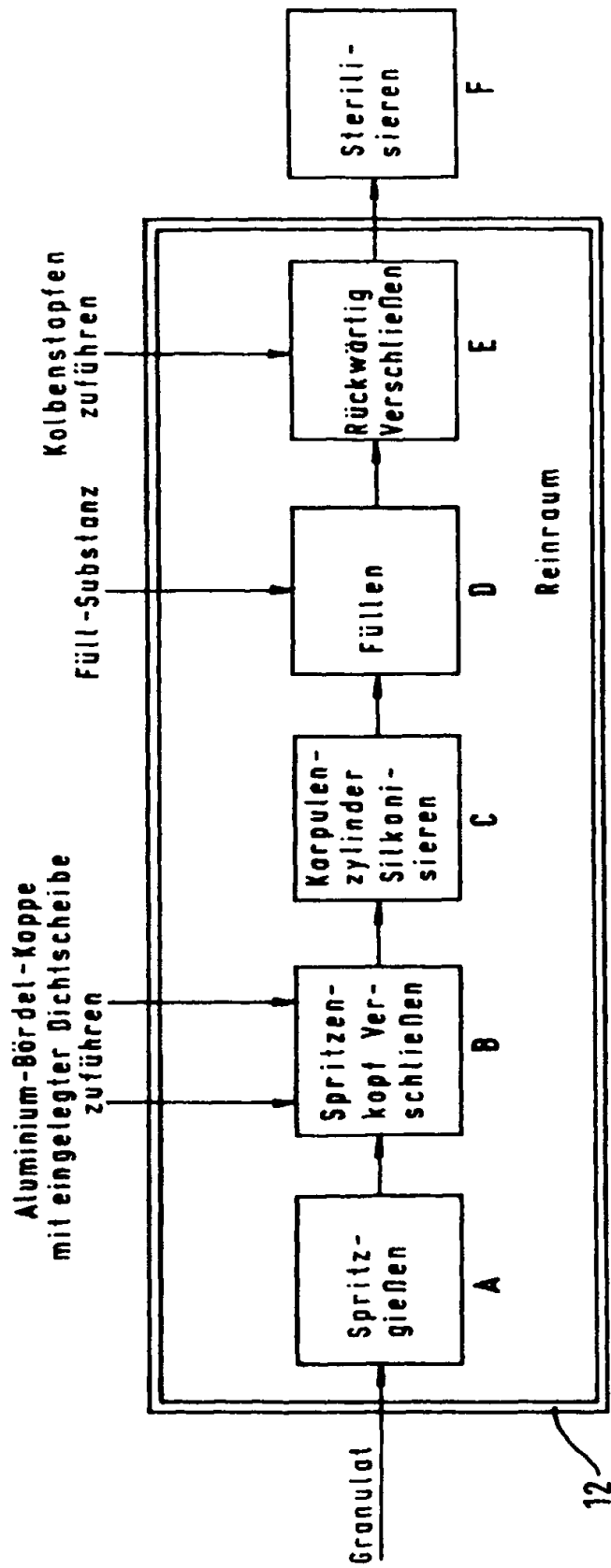


Fig. 6



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 12 1293

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Y	EP 0 709 105 A (SCHOTT GLASWERKE)  * Spalte 9, Zeile 45 - Spalte 10, Zeile 55; Anspruch 12; Abbildungen *	1-3, 5-11,16, 17	B65B3/00 B65B55/02
D,Y	WO 95 12482 A (BRACCO INT.)  * Seite 10, Zeile 21 - Seite 11, Zeile 14; Ansprüche; Abbildungen *	1-3, 5-11,16, 17	
D,A	US 4 628 969 A (R. JURGENS)  * Spalte 2, Zeile 25 - Spalte 4, Zeile 20; Abbildungen *	1-3,5,7, 8,11,16 17	
A	WO 96 13289 A (SCHERING)		
A	WO 94 13541 A (MALLINCKRODT MEDICAL)		
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			B65B A61M
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>DEN HAAG</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>30.März 1998</b>	Prüfer <b>Jagusiak, A</b>
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EPO FORM 1503 03/82 (P/UC03)